

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

885

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul KARTUN

né le 1^{er} Décembre 1914 à Paris

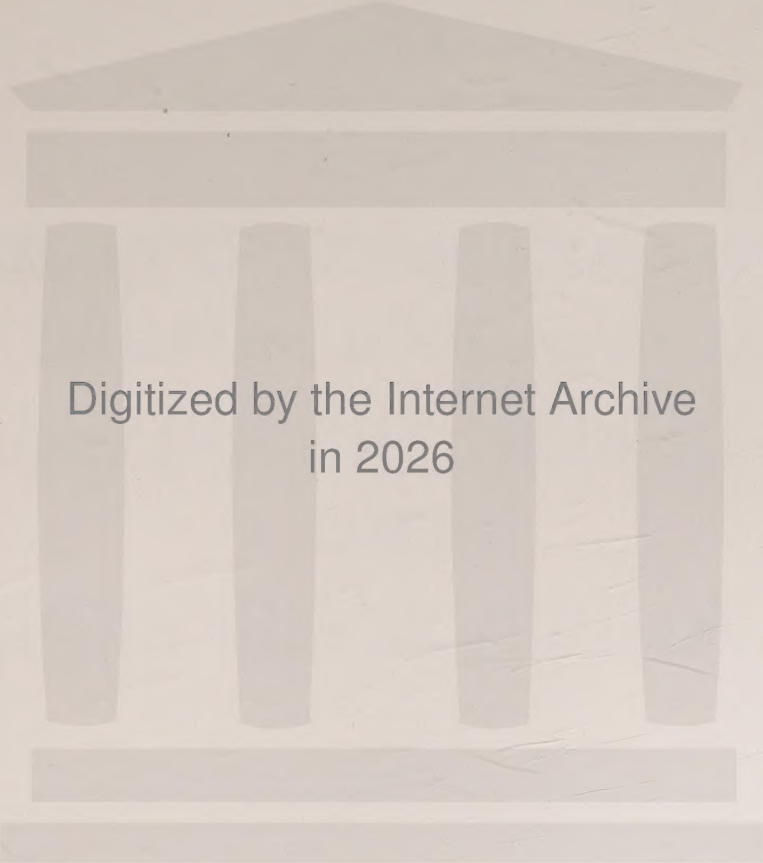
QUELQUES CONSIDERATIONS
A PROPOS D'UN CAS DE
MALADIE DE HODGKIN
A FORME

D'ANÉMIE GRAVE PROLONGÉE

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul KARTUN

né le 1^{er} Décembre 1914 à Paris

QUELQUES CONSIDERATIONS
A PROPOS D'UN CAS DE
MALADIE DE HODGKIN
A FORME
D'ANÉMIE GRAVE PROLONGÉE

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1939

LE DOYEN: TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIERE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.	LENORMANT
Clinique urologique.	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose.	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	TROISIER.
Clinique de cardiologie.	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie.	LAUBRY.
Assistance médico-sociale.	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire.	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.
BARIETY.....	Pathologie médicale.
BENARD Henri.	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
J. BEZANÇON..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER. .	Pathologie médicale.
COSTE.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY.....	Urologie.
FUNCK.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
de GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurg.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES....	Pathologie médicale.
GIROUD.....	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.
JOANNON.....	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE Guy .	Pathologie médicale.
LAVIER.	Parasitologie.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET....	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TURPIN.....	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.....		BROCQ.	
BRULE.....		CADENAT.....	
CHABROL.		GATELLIER. . .	
DONZELOT....		MOURE.....	
DUVOIR.		QUENU.....	
LIAN		VELTER.	
PASTEUR- VALLERY-RADOT			
SEZARY.			

MM.	Clinique obstétricale.
ECALLE	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLE.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

dont la bonté m'a permis de poursuivre mes études, et pour lesquels j'ai tant d'affection.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici l'assurance de mon attachement le plus profond.

A MON ONCLE ANDRÉ ET A MA TANTE

En remerciement et pour la gentillesse dont ils ont entouré ma jeunesse.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAIGNEL LAVASTINE

*Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de clinique psychiatrique,
Médecin de l'Hôpital Sainte-Anne.*

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon.

Qui a eu l'obligeance de me fournir l'idée et les matériaux de cette thèse, mes remerciements sincères.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD (1936)
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT (1937)
MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE (1935)
MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL (1936)
MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN (1938)

EXTERNAT EN PREMIER :

MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL (1939)

L'observation que nous publions n'est pas la première sur ce sujet; elle nous a cependant paru pouvoir être le sujet d'une thèse étant donné l'intérêt des discussions et des questions qu'elle permet d'envisager.

Nous nous excusons d'ailleurs par avance de la brièveté avec laquelle nous les traiterons; mais les circonstances, indépendantes de notre volonté, ne nous ont pas permis de pousser plus loin nos recherches.

Nous ne ferons pas l'historique de la maladie de HODGKIN, n'ayant en vue qu'une forme très particulière et assez rare.

OBSERVATION

Le malade, âgé de 28 ans, rédacteur, entre dans le service le 15 septembre

Il y est adressé par son médecin, qui, depuis le mois de juin, le soigne pour un état fébrile avec anémie.

Dès l'abord, on est frappé par l'existence de manifestations pathologiques apparues depuis quatre ans.

Toujours bien portant jusqu'alors, c'est au régiment qu'il constate l'apparition, dans la région cervicale droite, de petits ganglions durs et indolents qui augmentent progressivement de volume.

Il n'est hospitalisé que quatre mois après.

On tente sans grand résultat une série de rayons ultra-violets. Aussi est-il réformé neuf mois après le début de l'affection. Libéré, il consulte un médecin qui fait pratiquer de la radiothérapie. En dix séances, les adénopathies disparaissent.

Dès lors, pendant deux ans et demi, il est bien portant. Un peu déprimé seulement de temps à autre.

Puis, au mois de février de l'année où il vient de consulter, il présente un épisode fébrile d'un mois, accompagné de troubles digestifs et qui précèdent l'apparition de nouvelles adénopathies dures et indolentes, siégeant cette fois-ci dans les aisselles.

Cinq séances de Rayons X l'améliorent. Il reste cependant fatigué pendant les mois d'avril et de mai.

Et, brusquement, au mois de juin, apparaissent : des douleurs au niveau de la nuque, de la fatigue, une fièvre persistante entre 38°5 et 39°.

Au bout de dix jours, le médecin, frappé par la pâleur du malade, fait pratiquer une numération globulaire qui révèle une anémie à 2.000.000.

Une hémoculture pratiquée est négative.

TRAITEMENT. — Stovarsol-Hépatrol injectable, foie de veau.

Après six semaines, au mois d'août, amélioration : 3.600.000 G. R. Mais la fièvre persiste, ondulante.

Des hémocultures, un séro-diagnostic au mélitocoque restent négatifs.

Un essai de reprise du travail entraîne une fatigue et un amaigrissement très importants. Aussi, le 15 septembre, le malade entre-t-il à l'hôpital.

D'emblée, on est frappé par l'amaigrissement et surtout par la pâleur intense, cireuse, véritable décoloration de la peau et des muqueuses à laquelle s'adjoint d'ailleurs un subictère des conjonctives très net.

A l'examen, on ne trouva pas actuellement d'adénopathie, mais :

— *Le foie* est augmenté de volume, il dépasse de deux travers de doigt le rebord costal; il est douloureux.

— *La rate* est volumineuse; son pôle inférieur est palpable et dépasse de deux ou trois travers de doigts le rebord costal.

— *Cœur* : souffle systolique de la pointe se propageant dans la région mésocardiaque, intense, persistant, sans changement.

Pas d'antécédent rhumatismal.

— *Poumons* : rien d'anormal, ni cliniquement, ni radiologiquement.

— *Examen neurologique* : négatif.

— *Urines* abondantes, claires; ni sucre, ni albumine.

— Examen cyto-bactériologique des urines :

quelques leucocytes et colibacilles;

pas d'hématies.

— Examen chimique : urobiline et urobilinogène en quantité supérieure à la normale.

Pas d'hémoglobine.

— *Sang* : très forte anémie.

G. R. : 1.160.000. Hémoglobine : 35 %. V. G. : 1,5.

G.B. : 4.800. Poly-neutrophiles..... 71 %

Eosinophiles 4 %

Lympho 21

Moyens mono 4

4 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

— A côté, il n'y a pas de syndrome hémorragique, à part quelques gingivorragies discrètes.

T. S. : 3 minutes 1/2.

T. C. : 5 minutes 1/2.

— Température, enfin, entre 39° et 40°.

Devant un tel tableau, de nombreux diagnostics peuvent être envisagés. Celui auquel on pense le moins est celui de la maladie de Hodgkin.

Dans les jours qui suivent, on pratique une hémoculture qui reste négative; une recherche de la résistance globulaire qui est normale; une recherche des hémolysines qui est négative.

TRAITEMENT. — Le lendemain de l'entrée : transfusion de 300 cc., que l'on répétera deux fois par semaine, après deux immuno-transfusion.

Quinze jours après, on entreprend des injections d'extrait de foie de veau et l'on donne 1 gr. de Cryogénine per os. On donne aussi du protoxalate de fer.

EVOLUTION. — Dans les trois premières semaines, l'état général s'améliore; cependant, l'anémie persiste. Elle s'exagère même, et, le 20 septembre, il n'y a plus que 860.000 G. R., un taux d'hémoglobine de 15 %, une valeur globulaire à 0,9, de l'anysocytose avec polychromato-

philie. Cependant, on trouve 6 hématies nucléées pour 100 leucocytes; le nombre des globules blancs est passé à 7.500; il y a 2 % de myélocytes. Et, sous l'effet d'une nouvelle transfusion, le chiffre des G. R. va osciller entre 1.000.000 et 1.250.000. La valeur globulaire passe à 1,9.

Quelques cellules souches apparaissent même le 20 octobre.

Le 10 octobre, l'anémie commence enfin à se séparer. Les G. R. passent à 1.270.000 et, le 19 octobre, à 2.300.000; la V. G. = 1,2 à 1,3; quant aux leucocytes, ils baissent à 3.200.

Et, dès lors, l'anémie va aller se séparant :

3.870.000 G. R. le 7 novembre;

Puis, oscillations entre 3 et 4 millions jusqu'au 20 décembre, où l'on trouve 4.200.000 G. R.

Durant ce temps, les leucocytes varient entre 2.500 et 5.000;

Eosinophiles : 2 à 3 %;

Poussée de monocytes : on trouve des taux de 28, 21, 43, 25, 26 %.

Ainsi donc, l'anémie s'améliore. L'état général va aussi s'améliorer. L'appétit renaît, le faciès est meilleur.

Mais, cependant, le malade perd encore quelques kilos et surtout l'évolution fébrile persiste. Il faut tout de suite insister sur le caractère ondulant de cette fièvre qui procède par élévations thermiques jusqu'à 39° ou 40°, progressives, de quatre à cinq jours, suivies d'une défervescence progressive également aboutissant à une période d'apyrexie de quelques jours, jusqu'à ce qu'une nouvelle ondulation thermique survienne.

Un examen des selles le 3 octobre est négatif.

Des hémocultures sur milieux divers sont pratiquées qui restent négatives.

L'hypothèse de la nature infectieuse de l'affection persiste encore.

Le 26 octobre, on tente un abcès de fixation; mais il ne va pas modifier la courbe thermique.

Tous les traitements vont d'ailleurs rester vains, aussi bien les quatre injections d'Electrargol que la série de Néostibosame.

Au début de décembre, l'examen révèle l'existence de quelques petits ganglions au niveau de l'aisselle droite. Devant la carence étiologique, on en prélève un, et l'examen histologique révèle l'aspect bigarré et les cellules de Stenberg, qui signent la lymphogranulomatose maligne. L'étiologie la moins vraisemblable se confirme.

Durant les trois dernières semaines de décembre, l'amélioration se poursuit : le malade possède maintenant plus de 4.000.000 de globules rouges, 6.000 globules blancs, 50 % de polynucléaires neutrophiles.

La rate a diminué de volume. Et même la température, bien que toujours irrégulière, ne dépasse guère 39°.

Mais, au mois de janvier, nouvelle poussée :

Poussée thermique : 40° le 20 janvier; des injections d'anthiomaline sont sans influence;

Amaigrissement;

Douleurs épigastriques après les repas, d'intensité croissante;

Les ganglions augmentent de volume;

Ainsi que la rate.

Et, cependant, le malade garde plus de 4.000.000 de G. R., un taux d'hémoglobine normal.

Il faut signaler : une éosinophilie à 6 %, la persistance de la monocytose qui atteint 33 % le 6 février.

Devant cette poussée sans anémie, on pense pouvoir tenter le traitement par rayons X.

Et, à partir du 6 février, le malade subit chaque semaine trois séances d'irradiations généralisées en alternant champ antérieur et postérieur et recevant chaque fois 10 r.

Dès lors, la température perd son caractère ondulant et reste aux environs de 38°.

Rate et ganglions diminuent de volume.

Ainsi donc, amélioration notable.

Mais, le 14 mars, au bout de cinq semaines, le nombre des G. R. tombe à 3.520.000 puis à 3.240.000 le 16. La VG passe à 0,9. Le nombre des globules blancs à 3.500. Il y a 51 % de polynucléaires neutrophiles, 5 % d'éosinophiles, 10 % de lympho, 21 % de moyens mono et 7 % de grands mono.

La radiothérapie est interrompue.

Transfusion le 1^{er} avril et, le 8, on trouve 3.780.000 G. R.

On décide de reprendre les irradiations.

Mais, cependant, l'état général s'altère, les douleurs épigastriques s'accroissent, résistent, des vomissements apparaissent. La déglobulisation reprend. A peine y a-t-il 3.000.000 de G. R.

L'évolution va désormais se précipiter, malgré la thérapeutique et les transfusions. L'anémie ne s'exagère pas considérablement. Mais la courbe thermique devient de plus en plus oscillante et ondulante. La fatigue s'accroît. L'amaigrissement progresse.

Puis, en juin, une ascite se constitue, rapidement abondante. Son examen révèle 29 grammes d'albumine par litre. Des éléments cellulaires lymphocytes prédominant, mais aussi polynucléaires. Il y a quelques globules rouges. Il faut évacuer cette ascite à deux reprises.

Le 28 juin, le malade est très fatigué.

La numération donne 2.300.000 G. R.;

3.600 G. B.;

74 % de polynucléaires neutrophiles;

9 % d'éosinophiles.

Le 4 juillet, le malade est ramené chez lui où il meurt deux jours après.

L'autopsie n'a malheureusement pas été possible.

A l'issu de cette longue observation, il nous faut d'abord, mettre en évidence ses traits les plus caractéristiques,

A) Caractères de la maladie de Hodgkin en elle-même :

Au point de vue évolutif, il s'agit d'une forme lente, puisque l'évolution s'est étagée sur cinq années. Cependant il faut remarquer que cette évolution s'est considérablement aggravée et précipitée durant la dernière année, et que le début de cette aggravation a eu la brusquerie d'une véritable poussée aiguë.

Au point de vue des signes cliniques, le fait essentiel est le suivant : bien que les adénopathies soient apparues les premières en date, elles sont passées ensuite au second plan, et lorsque nous avons vu le malade, il se présente essentiellement comme atteint d'une anémie fébrile avec hépato et splénomégalie. Soulignons qu'il n'y a pas eu de prurit.

Nous signalerons aussi l'importance des phénomènes digestifs et abdominaux terminaux.

BACALOGLU et ERRACHESCO ont signalé une forme abdominale avec anémie. Et, pour certains auteurs, l'anémie se verrait plus particulièrement dans les formes avec forte splénomégalie et ganglions rétropéritonéaux.

Il nous faut encore souligner, déjà et nous y reviendrons, la difficulté du diagnostic devant ce simple tableau d'anémie splénique fébrile, et le fait que la biopsie n'a été pratiquée que trois mois après l'hospitalisation.

Pour terminer nous ferons remarquer que le malade à sa mort avait encore 2.300.000 G.R, et qu'il est mort, non comme un anémique, mais comme un hodgkinien, trait qui se retrouve dans toutes les observations.

B) *Caractères de l'anémie :*

Nous n'insisterons pas sur ses caractères hématologiques propres, puisque ni ponction sternale, ni ponction de rate n'ont été pratiquées.

Tout ce que nous pouvons dire c'est qu'il s'agit d'une anémie hyperchrome.

Il y a eu fréquemment anisocytose et poly-chromatophilie. Il y eut dans une énumération 6 hématies nucléées pour 100 leucocytes, mais ce fait ne se répéta pas.

Nous insisterons plus, par contre, sur ses caractères cliniques :

date et circonstances d'apparition;
intensité;
évolution.

a) C'est à la quatrième année d'évolution que l'anémie est apparue. Elle n'a cependant pas été, à proprement parler, terminale, puisqu'elle a persisté plus d'une année et que la lymphogranulomatose a présenté encore des poussées entrecoupées de rémissions.

b) L'anémie a été extrêmement accentuée puisque le taux des globules rouges est tombé jusqu'à 810.000 un mois après l'hospitalisation du malade, et que deux mois ont été nécessaires pour que ce taux remonte à 3.000.000.

L'anémie est apparue lors d'une véritable poussée de la maladie. Cette poussée n'a pas été ganglionnaire mais elle a été *fébrile*; depuis cette époque, la courbe thermique est restée ondulante. Elle a été *hépatique* et *splénique*. Le foie et la rate sont devenus et sont restés volumineux. Et déjà nous insisterons sur ce fait que dans les observations que nous avons consultées sur cette forme spéciale, l'anémie s'accompagnait d'une manière quasi constante :

d'une fièvre élevée,
d'une splénomégalie importante,

et que constamment aussi la rapidité de l'évolution s'est accélérée.

c) L'évolution de cette anémie, enfin, a été très longue : un an. Elle s'est faite par poussées :

- Première poussée : en juin, améliorée par le traitement.
- Deuxième poussée : en septembre, elle n'a commencée à se réparer qu'en novembre.
- Troisième poussée, enfin, en mars. Mais cette troisième poussée de déglobulisation paraît avoir été provoquée par la Radiothérapie.

d) C'est alors qu'il faut aborder un problème important : quelle est la signification de l'anémie?

Il faut, en effet, dissocier les cas d'anémie dus à la Radiothérapie de ceux dus à la Maladie de Hodgkin elle-même, lymphogranulomatose maligne altérant, ganglions, sang, rate, et, d'une manière générale, système réticulo-endothélial tout entier. Certains cas d'anémie, lors de doses faibles de Rayons X, sont, sans doute, le fait d'une fragilité particulière due à la maladie.

Quoiqu'il en soit, en ce qui concerne notre observation, le début de l'anémie paraît bien dû à une poussée évolutive de l'affection. Etant donné :

l'apparition de la fièvre ondulante,

l'augmentation de volume du foie et de la rate,

tous signes qui sont survenus plus de deux mois après une série de Rayons X, et ont persisté jusqu'à la fin.

Quant au mécanisme même de la déglobulisation, nous envisagerons plus loin les différentes hypothèses émises à ce sujet.

Rappelons simplement que la Résistance Globulaire était normale, qu'il n'y avait pas d'hémolysine, qu'il semble bien qu'il y avait une atteinte viscérale assez diffuse puisque le malade présentait : ganglions, gros foie douloureux, grosse rate.

C) Pour en terminer enfin avec notre observation, nous soulignerons quelques particularités de la Formule blanche.

La leucopénie a été presque la règle. Sur 31 numérations et formules sanguines 11 seulement ont montré plus de 5.000 éléments par millimètre cube. Fréquemment même, la leucopénie a été inférieure à 3.000, atteignant 2.400 et même 2.000 globules blancs le 6 février.

Le pourcentage des éléments prête aussi à quelques remarques :

Poly-Neutrophiles : Parfois 75 à 80 %; parfois seulement 60, 50 et même 44 %.

Eosinophiles : Leur taux a fréquemment été augmenté : en moyenne 3 à 6 %, mais parfois aussi 7, 8, 9 et même 11 %.

Lymphocytes : Taux variable; parfois légèrement augmenté, 21 à 24 %, parfois diminué, jusqu'à 1 % même à plusieurs reprises.

Mononucléaires : Moyens Mono augmentés à partir du 7 novembre; jamais inférieur à 18 %; atteignant parfois 28, 33, 39 et même 43 %.

Grands Mono, taux augmenté aussi, 11 % une fois.

La monocytose n'est pas une nouveauté dans la Maladie de Hodgkin. On ne peut dire que ses variations aient suivi les variations cliniques. Il faut signaler à ce sujet que le diagnostic pourrait se poser avec une leucémie à monocytes.

Eléments jeunes : une légère réaction myéloïde a presque constamment été retrouvée dans les examens.

EN RÉSUMÉ :

Nous avons décrit une Maladie de Hodgkin à forme lente, dont l'évolution s'est accélérée lors de la dernière année; cette poussée évolutive étant marquée par :

- Anémie.
- Fièvre.
- Hépato et Splénomégalie.

L'anémie a été très accentuée, longue, difficile à réparer.

Les améliorations instables.

Son apparition coïncida avec une aggravation certaine de la maladie.

Elle embrouilla singulièrement le diagnostic.

Une telle observation n'est pas unique. Depuis plusieurs années on a décrit plusieurs formes de lymphogranulomatoses malignes avec anémie. De notre observation et de tous ces travaux, on peut tirer :

Quelques remarques générales à propos des formes anémiques.

Leur fréquence :

Elle n'est pas grande par rapport aux autres formes. Si nombreux sont les cas où le nombre des globules rouges se situe aux environs de 3.500.000, des anémies plus accentuées sont beaucoup plus rares. GOÏA DE CLUJ donnait, au Congrès International de Médecine de Paris, en 1932, une statistique portant sur 90 %.

Il y avait 16 % de Formes entre 2 et 3 millions de G. R., 3 % seulement de Formes entre 1 et 2 millions.

ENNUYER, étudiant le Sang de la Maladie de Hodgkin, ne cite qu'un cas d'anémie grave. Il souligne d'ailleurs la rareté de ces formes, Il s'agissait d'une Forme aiguë avec mort en quatre mois. Un cas d'anémie splénique pernicieuse est rapporté par DALOUS et FAVRE. Anémie terminale d'ailleurs. On trouve aussi, rapportés :

Un cas de A. HAFEZ BANDALY : anémie prolongée qui a donné lieu à une observation de Mlle P. GAUTIER-VILLARS et de THOYER. Une observation de G. MARCHAL, P. SOULIÉ, A. ROYER et L. PORGE sur un cas de lymphogranulomatose maligne avec Syndrome de Mickulicz.

ACHARD avait signalé une forme splénique de l'affection avec 2.600.000 G. R.

Citons encore :

Trois observations de BACALOGLU et ENACHESCO; une observation de SCHIAPPOLI; une observation de BENSIS et GOUTTAS.

Enfin surtout des observations de SINGER, qui discute le rôle de l'hémolyse.

Ainsi donc ces formes ne sont pas fréquentes, Il existe cependant un certain nombre d'observations, et elles sont intéressantes.

Elles montrent d'abord le polymorphisme extrême des formes cliniques de la Maladie de Hodgkin.

Elles soulignent la difficulté fréquente du diagnostic, puisque l'affection peut se présenter, comme dans notre observation, sous le tableau d'une anémie fébrile avec hépatomégalie.

Et, en particulier, certaines infections, certaines septicémies lentes peuvent le réaliser, rappelons les infections dues à un streptocoque. L'existence d'un souffle cardiaque pouvait faire discuter un Osler dont on connaît les formes anémiques. Aussi les infections dues à certains anaérobies, au paludisme, à la Fièvre de Malte.

Il faut également éliminer les anémies parasitaires qui peuvent se présenter aussi sous forme d'anémie splénique. L'éosinophilie pourrait contribuer à faire envisager le diagnostic.

Enfin des maladies du sang peuvent se discuter, et en particulier :

les Crypto-leucémies,
les Crypto-érythoblastoses.

Dans tous les cas, ce sont moins les caractères cliniques qui seront les arguments décisifs du diagnostic que la répétition des examens spéciaux :

Hémoculture sur milieux divers;
Intra dermo réaction à la Mélitine;
Examen des selles.

Enfin et surtout :

Ponctions sternales;
Ponctions de la rate.

Et nous insistons sur celles-ci car elles seules permettront d'éliminer les Crypto-leucémies et les Crypto-érythoblastoses, ces dernières affections nouvellement décrites ne sont qu'un diagnostic de ponction splénique qui montre hématies nucléées et mégacaryocytes.

Aussi faudra-t-il savoir pratiquer tous ces examens, et, aussi et surtout, s'il existe quelques ganglions même petits il faut faire un examen ganglionnaire qui peut, comme dans notre cas, montrer les cellules de Sternberg typiques. On pratiquera biopsie ou ponctions. Mais il faut remarquer que, bien souvent, l'examen, comme dans l'observation de Mlle GAUTIER-VILLARS et ROYER, ne montre qu'une transformation myeloïde, et seul l'examen anatomique terminal fera le diagnostic.

De tout ceci doit donc se préciser la notion suivante qui s'affirme chaque jour davantage, c'est qu'il n'y a pas de critère hématologique de la Maladie de Hodgkin. Si l'anémie est rare, elle peut parfaitement se voir, et son existence ne peut aucunement infirmer le diagnostic.

Si la polynucléose neutrophile et l'éosinophilie sont fréquentes, on peut aussi trouver de la leucopénie, de la monocytose.

Ainsi, dans cette maladie essentiellement polymorphe, de symptomatologie si souvent atypique et si souvent modifiée d'ailleurs par des traitements physiques avant confirmation histologique, le seul moyen, diagnostic absolument certain, est l'examen histologique.

Mais même ce test peut aussi faire défaut.

Il nous reste, enfin, après avoir constaté la rareté de l'anémie dans le Hodgkin et les difficultés du diagnostic qu'elle entraîne parfois, à essayer de faire la place exacte de cette anémie dans les formes décrites.

a) *Cliniquement.*

Une anémie chez un Hodgkinien peut survenir dans différentes conditions d'apparition :

- Après traitement par Roentgenthérapie
- Ou spontanément.

Et dans ces derniers cas, elle peut se voir — soit dans les formes aiguës ou à la phase terminale d'une forme longtemps latente : telles sont les formes décrites par DALOUS et FAYRE (anémie terminale), et par ENNUYER (forme d'une durée de quatre mois); — soit dans les formes chroniques.

Et l'anémie peut être prolongée, comme dans notre observation et dans celle de Mlle GAUTIER-VILLARS et ROYER, où

elle a persistée six mois; et de MARCHAL, où elle a évolué irrégulièrement pendant plus d'un an.

De toute façon, l'apparition d'une anémie a, dans toutes les observations que nous avons consultées, coïncidé avec une aggravation certaine de la maladie. Elle a constamment été accompagnée de fièvre, d'amaigrissement et de différents troubles viscéraux et fonctionnels qui ont nécessité l'alitement et des soins continuels.

Même lorsqu'elle apparaît avant la poussée terminale, l'issue fatale n'est plus très éloignée; il ne semble cependant pas qu'il y ait parallélisme absolu entre l'évolution de la maladie et celle de l'anémie. Dans notre observation, par exemple, celle-ci est apparue alors que les ganglions avaient disparu; l'anémie, d'autre part, s'est réparée alors que l'évolution fébrile a persisté et qu'une poussée ganglionnaire a eu lieu.

Enfin le malade est mort, non comme un anémique mais comme un Hodgkinien.

De toute façon il semble qu'elle résulte d'un trouble organique profond,

Tous les auteurs ne sont, d'ailleurs, pas d'accord sur la nature exacte de cette atteinte.

b) *Pathogénie.*

— Il y a des cas où la radiothérapie est nettement en cause. Nous nous bornerons à rappeler que de nombreux auteurs ont décrit les accidents sanguins de la Röntgenthérapie et de la Téléröntgenthérapie, et en particulier G. MARCHAL et MALLET. Soulignons que les accidents peuvent survenir jusqu'à trois semaines après une série.

Cette crainte doit toujours faire soigneusement suivre la formule sanguine de tous les malades traités par ces méthodes.

Mais il faut se garder d'accuser systématiquement la Radiothérapie; témoin ce malade MARCHAL, dont l'anémie a débuté avant le traitement, a été fortement améliorée par la Téléröntgenthérapie totale à dose très faible (6 r. deux fois par semaine), puis s'est trouvée accentuée par des doses plus fortes de 25 r. deux fois par semaine devenues nécessaires pour traiter ses adénopathies.

Les malades sont donc comme fragilisés. Et ce fait contri-

bue encore à obscurcir le pronostic de l'affection puisque son traitement de base est devenu difficile sinon impossible,

— Lorsque la Radiothérapie n'est pas en cause, et ce sont les cas qui nous intéressent le plus, quelle pathogénie faut-il incriminer?

Nombreuses sont les théories proposées. Le mécanisme n'est d'ailleurs peut-être pas univoque.

Certains auteurs accusent l'hémolyse. SINGER, en particulier, a fait une étude sur l'hémolyse dans la Maladie de Hodgkin, et il en tire certaines conclusions thérapeutiques : la splénectomie pourrait, en particulier, être réalisée. En fait, dans notre observation, la Résistance Globulaire était normale, la recherche des hémolysines négative. Le mécanisme de l'hémolyse ne paraissait pas devoir être retenu dans les cas de Mlle GAUTIER-VILLARS, de MARCHAL, de DALOUS et FAVRE. Une expérience de splénectomie fut d'ailleurs tentée chez un enfant dans un cas rapporté par Mlle FALGUIÈRE. L'anémie se sépara mais le malade mourut.

Pour d'autres auteurs, le rôle de la rate paraît dominant non par processus hémolytique mais macrophagique. En effet, les modifications cliniques de la rate sont quasi constantes dans les cas d'anémie. On ne peut dire que toutes les formes spléniques soient anémiques; mais l'immense majorité des formes anémiques est hypersplénomégalique. D'autre part l'examen anatomique montre d'importantes modifications de la rate, Il ne nous a pas malheureusement été permis de le pratiquer. Mais dans tous les résultats que nous avons étudiés, nous avons été frappé par des traits communs. A l'examen anatomique la rate apparaissait volumineuse, parfois parsemée de petits nodules blanchâtres. Et à l'examen histologique on trouvait un bouleversement important de l'architecture :

- des îlots de nécrose;
- des traînées de sclérose;
- des cellules de Sternberg plus ou moins nombreuses;
- enfin et surtout, de volumineux macrophages bourrés de pigments, ainsi que des dépôts de pigment ocre.

On conçoit donc que l'anémie puisse être le fruit d'une exagération de la fonction macrophagique de la rate : d'où hyperhématolyse. Cette réaction macrophagique peut d'ail-

leurs dépasser la rate, envahir le système réticulo-endothélial tout entier. L'observation de MARCHAL est assez probante à ce sujet qui montre que le processus s'était étendu aux ganglions; et cet auteur parle même d'une sorte d'équilibre et de balancement entre le processus créateur de macrophages et celui qui produit des cellules de Sternberg.

Pour certains autres auteurs il pouvait encore s'agir d'une altération de la moelle osseuse : BENSIS et GOUTTAS avaient, en effet, trouvé une rate et un foie indemnes; mais une infiltration lymphogranulomateuse de la moelle osseuse.

D'autres auteurs, enfin, accusent une atteinte polyviscérale diffuse. Dans le cas de Mlle GAUTIER-VILLARS et ROYER la rate et le foie étaient très atteints. GOÏA a constaté que ce sont surtout ces formes qui sont anémiques, Dans notre cas le foie était très altéré certainement; cela d'ailleurs n'infirme pas le rôle du processus macrophagique. De toute façon, le rôle de la rate paraît fréquemment le plus important.

Il nous faut enfin pour terminer souligner la difficulté du traitement :

- Difficulté du traitement de l'anémie;
- Difficulté du traitement de la Maladie de Hodgkin.

Dans le cas de notre malade, et dans la majorité des cas publiés, l'anémie a été très difficile à réduire. L'hépatothérapie, la méthode de CASTLE paraissent insuffisants et le plus souvent des transfusions répétées sont nécessaires, les résultats sont d'ailleurs instables.

Le traitement de la Maladie de Hodgkin lui-même est rendu très difficile. Parfois, lorsque l'anémie est très importante, toute irradiation est impossible. Il faudra chercher à améliorer l'anémie avant toute tentative radiothérapique. D'autres fois une anémie peu importante commande la prudence. Rappelons, cependant, que dans certains cas d'anémie peu prononcée, la téléroëntgenthérapie totale à petites doses a pu améliorer l'anémie et la Maladie de Hodgkin.

CONCLUSIONS

1° Si une anémie légère est fréquente dans la Maladie de Hodgkin, les formes à type d'anémie grave sont rares. Elles contribuent toutefois à souligner l'absence de critère hématologique de l'affection.

2° Leur diagnostic peut être très difficile; et, lorsque l'examen ganglionnaire n'est pas probant, il faut savoir pratiquer des ponctions d'organes, et en particulier des ponctions de rate qui pourront parfois affirmer le Hodgkin ou qui permettront d'éliminer :

crypto-leucémies,
crypto-érythoblastoses.

3° Le Pronostic de ces formes est généralement grave. L'anémie apparaît lorsque l'évolution se précipite; elle n'est cependant pas obligatoirement terminale. L'évolution de l'anémie n'est pas, d'autre part, toujours parallèle à celle de la maladie elle-même.

4° Le Pronostic est encore aggravé du fait que le traitement par Rayons X est devenu très difficile.

5° La Pathogénie de l'hématolyse est discutée. Le rôle de la rate paraît fort important.

VU : *Le Doyen*,
TIFFENEAU

VU : *Le Président de Thèse*,
Signé : LAIGNEL LAVASTINE

VU :
et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Signé : ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Granulomatose maligne à forme splénique. Cliniques sur maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
- BACALOGLU ET ENACHESCO. — III^e clinique Médicale de Bucarest. (*Paris Médical*, 13 janvier 1937.)
- BENSIS ET GOUTTAS. — Lymphogranulomatose maligne traduite cliniquement par une hyperplasie ganglionnaire localisée.
- CHEVALLIER ET J. BERNARD. — La maladie de Hodgkin.
- DALOUS ET FAVRE. — Maladie de Hodgkin plus anémie splénique pernicieuse. (*Paris Médical*, 8 juillet 1933.)
- ENNUYER. — Hématologie de la maladie de Hodgkin. (Thèse de Paris, 1935.)
- Mlle FALGUIÈRE. — Etude de la Rate dans la lymphogranulomatose maligne. (Thèse de Paris, 1931.)
- Mlle P. GAUTIER-VILLARS ET M. G. THOYER. — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie intense. (*Bulletin et mémoire de la Société de Médecine des Hôpitaux*, 21 juin 1935.)
- GOIA DE CLUJ. — Congrès international de Médecine de Paris, 1932.
- HAFEZ BANDALY. — Un cas de maladie de Hodgkin avec anémie grave (Thèse de Paris, 1935.)
- G. MARCHAL ET BARGETON. — Difficulté du diagnostic entre maladie de Hodgkin et leucémie à monocytes. (Société d'Hématologie, 6 février 1933.)
- G. MARCHAL ET MALLET. — Téléroentgenthérapie totale dans les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. (Rapport du Congrès de l'Avancement des Sciences, 21 juillet 1935.)

- G. MARCHAL, P. SOULIÉ, A. ROYER, L. PORGE. — Un cas de lymphogranulomatose maligne à début aigu et à forme anémique avec syndrome de Mickulicz. (*Bulletin et mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 6 novembre 1936.)
- ET. MAY, F. LAYANI, P. ISCH-WALL, M. KYPFER. — Erythroblastose à forme spléno-hépatique. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 avril 1937.)
- SCHIAPPOLI. — Granuloma maligne a localinazione épato-splénica con anémia émotitica. (*Minerva Med.* I, 28 avril 1934.)
- SINGER. — Syndrome hymolyse et anémie. Formes cliniques de la lymphogranulomatose. (*Med. Kliniker*, 7 février 1936.)
- P. EMILE WEIL, P. ISCH-WALL, Mme S. PERLES. — Les données nosographiques apportées par la ponction splénique dans les maladies de la rate et du sang. (*Acta Médica Scandinavica*, 1937.)
- P. EMILE WEIL, P. ISCH-WALL, Mme S. PERLES. — Diagnostic de la maladie de Hodgkin par la ponction ganglionnaire.
- P. EMILE WEIL ET Mme S. PERLES. — La maladie érythroplastique de l'adulte. (*Annale de Médecine*, T. 43, n° 1, janvier-mai 1938.)

